

대한산업의학회지 제 18 권 제 2 호 (2006년 6월)
Korean J Occup Environ Med, 2006;18(2):138-145

염화비닐 노출 근로자의 시료채취시기에 따른 요중 thiodiglycolic acid의 농도 변화

연세대학교 의과대학 산업보건연구소, 연세대학교 원주의과대학 예방의학교실 및 직업의학연구소¹⁾,
아주대학교 의과대학 예방의학교실²⁾

김현수 · 김치년 · 원종욱 · 차봉석¹⁾ · 이경종²⁾ · 노재훈

— Abstract —

Urinary Excretion of Thiodiglycolic Acid According to Sampling Time in Workers Exposed to Vinyl Chloride Monomer

Hyun Soo Kim, Chi-Nyon Kim, Jong Uk Won, Bong Suk Cha¹⁾, Kyung Jong Lee²⁾, Jaehoon Roh

Institute for Occupational Health, College of Medicine, Yonsei University

Department of Preventive Medicine and Institute of Occupational Medicine, Wonju College of Medicine, Yonsei University¹⁾

Department of Preventive Medicine & Public Health, School of medicine, Ajou University²⁾

Objectives: The study was performed to investigate the changes of urinary thiodiglycolic acid (TDGA) concentration in workers exposed to vinyl chloride monomer (VCM) according to the time of sampling urine.

Methods: The personal exposure to airborne VCM was assessed and urinary TDGA concentration was sampled in 31 workers employed in a VCM and polyvinyl chloride (PVC) manufacturing factory. Urinary TDGA was sampled three times: before the start of the shift after 3 days off (TDGA1), after the end of the first-day shift (TDGA2) and before starting the following day shift after completing the one-day shift (TDGA3). Urinary TDGA in 30 workers who had not been exposed to airborne VCM was sampled after the end of the shift. A gas chromatography/pulsed flame photometric detector (GC/PFPD) was utilized to analyze TDGA concentration in urine after the urine was methylated with trimethylsilyldiazomethane (2.0M in diethyl ether).

Results: The creatinine level was 0.179 ± 0.271 mg/g in the control workers and 0.218 ± 0.443 mg/g in the workers before the start of the shift after 3 days off (TDGA1), showing no significant difference ($p=0.7035$).

Urine samples were compared according to sampling time in order to investigate the change of urinary TDGA concentration in the case of continuous exposure to airborne VCM. In VCM-exposed workers, urinary creatinine concentration was 0.434 ± 0.623 mg/g in TDGA2 and 0.767 ± 1.056 mg/g in TDGA3, which indicated a gradual but significant increase ($p=0.024$). In terms of the statistical correlation between airborne VCM and urinary TDGA to evaluate exposure dose per day, of the three urinary TDGA concentrations, TDGA3 showed the highest degree of regression ($R^2=0.4215$) with 8h-TWA airborne VCM concentration.

Conclusion: Based on this result, the excretion half-life of urinary TDGA was assumed to be less than 3 days, because the concentration of urinary TDGA at 3 days after exposure to airborne VCM was decreased to the level of urinary TDGA concentration in the control workers. The concentration of uri-

〈접수일: 2006년 6월 1일, 채택일: 2006년 6월 20일〉

교신저자: 노 재 훈 (Tel: 02-2228-1867) E-mail: jhroh@yumc.yonsei.ac.kr

* 본 연구는 연세대학교 의과대학 2004년도 교수연구비에 의하여 이루어졌음. (과제번호:2004-1092호)

nary TDGA increased in the case of continuous shift, due to the accumulation of residual metabolites of TDGA. It was considered that TDGA3 can be applied as a useful biological index to evaluate the exposure dose of airborne VCM during one day because TDGA3 showed the highest correlation with the exposure dose of airborne VCM in the previous shift day.

Key Words: Vinyl chloride monomer (VCM), Thiodiglycolic acid (TDGA), Sampling time, Biomarker

서 론

과거에는 염화비닐(vinyl chloride monomer, VCM)의 급성독성이 낮기 때문에 유해성이 없는 물질로 취급하였다(Bolt, 2005). 1974년 설치류 대상 실험(Maltoni 등, 1974)의 발암성 결과와 노출 근로자들의 간혈관육종이 보고되면서(Block, 1974; Creech와 Johnson, 1974; Lee와 Harry, 1974) VCM의 발암성이 큰 문제로 부각되었다.

국제암연구센터(International Agency for Research on Cancer, IARC)에서는 VCM을 발암성 물질로 규정하고 있으며, 미국의 산업위생전문가협회(American Conference of Governmental Industrial Hygienist, ACGIH)와 산업안전보건청(Occupational Safety and Health Administration, OSHA)에서도 VCM을 발암성물질(A1)로 규정하고 있으며 권고기준 및 노출기준은 8시간 시간가중평균값으로 1 ppm으로 설정하였다. 또한, 스웨덴의 경우 피부흡수 가능 물질로 규정하고 있다.

우리 나라 노동부의 경우는 VCM을 발암성물질(A1)로 정하여 노출기준을 8시간 가중평균값 1 ppm으로 규정하고 있어 미국의 ACGIH와 OSHA 같이 매우 엄격하게 다루고 있다.

VCM 노출로 인한 근로자들의 건강장해를 예방하기 위해 산업안전보건법에서는 정기적으로 작업환경측정을 실시하도록 규정하고 있다. 그러나 작업환경측정을 통한 개인노출 평가 시 VCM 발생공정은 주로 옥외에 위치하고 있어 측정 당시의 기상상태에 따라 노출량의 변화가 많을 수 있으며 현재의 작업환경측정은 8시간 시간가중평균치로 평가하기 때문에 공정의 크리닝 작업이나 시료채취 등의 고농도에 노출되는 상황에 대해서는 평가하기가 어렵다. 또한, 우리 나라와 같이 사계절이 뚜렷한 지역에서는 기온의 변화가 커 계절에 따라 VCM 시료포집의 재현성이 떨어질 가능성이 높기 때문에 작업환경 평가와 함께 반드시 생물학적 모니터링의 실시가 필요하다(Park 등, 1998).

VCM의 주요 대사물질은 요중 Thiodiglycolic acid(TDGA)로 VCM의 실제 흡수되는 노출량을 평가하기 위해 VCM과 요중 TDGA와의 상관성에 관한 연구가

진행되어 왔다. 과거에는 용량반응 관계보다는 요중 TDGA 검출에 대한 연구가 주로 이루어 졌으며(Lauwerys와 Hoet, 1993; Muller 등 1976, 1979; Samcova 등, 1999), VCM 노출과 요중 TDGA와의 상관성에 대한 연구 일부 이루어 졌으나(Chen 등, 1983; Draminski와 Trojanowska, 1981) 연구 설계에 대한 정보가 부족하였다.

Heger 등(1982)은 폴리염화비닐수지(poly vinyl chloride, PVC) 생산근로자들 15명을 대상으로 12시간 동안 측정된 공기 중 VCM 시간가중치와 작업 종료 후 요중 TDGA 농도와의 상관성이 있었다고 보고하였으며 최근 Chen 등(2001)이 연구한 결과에서는 5 ppm이상의 농도에서 노출되는 근로자들의 요중 TDGA 농도가 작업 후 보다 다음 날 작업 전이 높았으며 공기 중 VCM과의 관련성도 높다고 제시하였다. 국내에서 Chang 등(2000)은 작업 종료 후 요중 TDGA 농도와 근무 마지막 1시간 동안의 VCM 시간 가중치 농도와 상관성이 가장 좋다고 제시하였다.

기존의 연구들은 현재 우리나라 근로자들의 VCM 노출 수준보다 높은 수준에서 요중 TDGA와의 관련성을 파악 하거나 시료수가 적거나 불검출 되는 시료가 많았다. 또한 소변 시료채취 시기가 연구마다 다르게 제시하고 있다. 따라서, 정확한 VCM 노출평가를 위해서는 시료채취기에 따라 요중 TDGA 농도의 변화를 조사하여 VCM의 노출을 반영할 수 있는 생물학적 모니터링 지표로서 요중 TDGA를 활용하기 위한 소변 채취시기 결정에 대한 연구가 필요하다.

본 연구에서는 VCM 및 PVC제조 공장 VCM 노출 근로자들을 대상으로 소변시료 채취시기에 따른 요중 TDGA 농도 변화를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

VCM 및 PVC 제조공장 남성 근로자 31명을 대상으로 VCM 노출평가와 소변시료를 채취하였으며 대조군으로 VCM에 전혀 노출되지 않는 일반 사무직 남성 근로자 30명을 선정하였다.

모든 대상자에게 자기기입식 설문지를 이용하여 나이, 근무기간, 흡연량, 음주량, 작업시 개인보호구 착용 유무 및 체질량지수(body mass index, BMI)를 조사하였다.

2. 연구 방법

1) 소변 시료 채취

VCM 노출근로자들의 소변 내 TDGA 배설 양상을 알아보기 위해 3일 휴식 후 첫 작업 시작 전(TDGA1), 1일 작업종료 후(TDGA2), 1일 작업 한 다음날 작업 전(TDGA3) 소변을 채취하였으며 대조군은 작업종료 후 소변을 채취하였다.

2) 공기 중 VCM의 측정 및 분석방법

시료 포집 및 분석은 미국 국립산업안전보건연구소(National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)의 공정시험법 Method No. 1007에 따라 개인시료 포집 방법으로 실시하였다. 시료 채취는 외경 6 mm, 내경 4 mm, 길이 70 mm, 20/40 mesh의 50/100 mg activated coconut shell charcoal (SKC, USA)을 이용하여 유량 0.05 l/min으로 1회 포집 시간을 100분으로 하여 5회 포집하였다. 시료 채취 후 즉시 밀봉, 차광하여 운반하고 분석 전까지 냉동 보관하였다. 시료 분석은 가스크로마토그래프-불꽃 이온화 검출기(gas chromatography-flame ionization detector, GC/FID, GC 6890 Series plus, Hewlett Packard, USA)에 분리관 (Ultra-2 capillary column, Hewlett Packard, USA)을 사용하여 분석하였

다. 표준용액은 분석 당일마다 VCM 표준가스(Vinyl chloride 99.5+%, Aldrich, USA)로 만든 VCM표준 용액을 이황화탄소 용액으로 일정 농도 희석하여 사용하였다.

3) 요중 TDGA 분석

소변시료의 전처리는 디아조메탄을 이용 메틸화하여 전처리하는 기존의 연구들(Hong 등, 1999; Chang 등, 2000; Wormhoudt 등, 1997)의 방법을 변형하여 전처리를 실시하였다. 전처리 방법은 다음과 같다.

소변시료 3 ml에 산 가수분해를 시키기 위해 진한 황산 20 μ l를 가한 후 내부표준물질로 3.95M의 s-benzylmercapturic acid 30 μ l를 첨가하였다. 추출률을 높이기 위해 황산나트륨(Na_2SO_4) 1.5 g을 첨가한 후 에틸아세테이트 3 ml로 3회 반복하여 추출하였다. 에틸아세테이트에 추출된 TDGA 시료를 완전히 건조시킨 후 메탄올 300 μ l를 첨가하였다. 10분 후 trimethylsilyl diazomethane(2.0 M in diethyl ether) 300 μ l를 가하여 메틸화 시킨 후 완전히 건조시켰다. 건조시킨 잔여물에 에틸아세테이트 500 μ l로 다시 녹인 후 가스크로마토그래피/펄스불꽃광도검출기(gas chromatography/pulsed flame photometric detector, GC/PFPD, CP-3800, Varian사, USA)로 분석하였다(Table 1). 검출한계(limit of detection, LOD)는 NIOSH (1995)에서 제시한 방법에 따라 선형회귀식의 표준오차로 계산한 결과 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 이었다. 각 시료분석결과는 크레아티닌농도로 보정하였다. 메틸화된 TDGA시료는 GC/MSD로 메틸화 반응을 확인하였다.

Table 1. Gas chromatography/pulsed flame photometric detector operating conditions for derived thiodiglycolic acid.

| Descriptions | Conditions |
|------------------|---|
| Instrument | Varian CP-3800 |
| Detector | Pulsed flame photometric detector Photomultiplier voltage: 550 V Gate delay : 6.0 msec Gate width : 20.0 msec Trigger level : 200 mV |
| Column | CPSil5CB column (25 m \times 0.25 mm \times 0.2 μm) |
| Temperature | Injection port: 250 $^{\circ}\text{C}$ Detector : 200 $^{\circ}\text{C}$ Column oven : 50 $^{\circ}\text{C}$ for 1min 30 $^{\circ}\text{C}$ \rightarrow 288 $^{\circ}\text{C}$ for 5 min |
| Carrier gas | Air1 : 17.0 ml/min, Air2 : 10.0 ml/min H_2 : 14.0 ml/min |
| Injection volume | 1 μl |
| Split ratio | 10 : 1 |

3. 자료 분석

모든 자료분석은 통계 소프트웨어 SAS v8.01를 이용하여 분석하였다. 대조군과 노출군의 요중 TDGA 농도 차이를 확인하기 위해 t-test를 실시하였으며 노출 대상자의 소변시료 채취시기에 따른 요중 TDGA 농도의 차이를 검정하기 위해 repeated measure ANOVA를 실시하였다. 공기 중 VCM 농도와 요중 TDGA 농도의 관련성을 파악하기 위해 단순회귀분석을 실시하였다.

연구 결과

1. 연구대상자의 일반적 특성

노출군 및 대조군 모두 남성이었으며 대조군의 평균연령은 42.03 ± 9.51 세이었으며 노출군은 37.81 ± 6.35 세로 두 그룹간의 연령의 차이가 있었다($p=0.047$). 대조군의 연령 분포는 40세 이상이 17명(56.7%), 40세 미만인 13명(43.3%)이었으며 노출군은 40세 이상이 15명(48.4%), 40세미만이 16명(51.6%)이었다. 근무기간은 대조군의 평균 근무기간이 10.70 ± 7.75 년이었으며 노출군은 13.57 ± 5.73 년으로 두 그룹간의 근무기간의 차이는 없었다($p=0.107$). 대조군의 근무기간 분포는 15년 이상이 7명(6.7%), 15년 미만이 23명(76.7%)이었으며 노출군은 15세 이상이 16명(51.6%), 15년 미만이 15명(48.4%)이었다. 흡연자의 경우 대조군이 4명(13.3%), 노출군이 10명(32.3%)으로 두 그룹간 흡연자 수의 차이가 있었으며, 음주자의 경우에는 대조군이 27명(90.0%) 노출군이 28명(90.3%)으로 차이가 없었다(Table 2).

VCM 노출 근로자들은 VCM 및 PVC 제조공정 현장 근무자와 조정실 근무자로 연구대상 근로자 31명 모두 작

업시 방독마스크를 착용하는 근로자는 없었다(표 생략).

2. 요중 TDGA 농도

대조군의 작업 종료 시 요중 TDGA 농도와 VCM 노출 근로자들의 3일 휴식 후 작업 시작 전 요중 TDGA 농도(TDGA1), 1일 작업 종료 후 요중 TDGA 농도(TDGA2) 및 1일 작업 한 다음날 작업전 요중 TDGA 농도(TDGA3) 각 각에 대해 평균의 차이를 비교하였다.

대조군과 VCM 노출 근로자들의 3일 휴식 후 작업 시작 전 요중 TDGA 농도(TDGA1)는 각 각 0.179 ± 0.271 mg/g creatinine, 0.218 ± 0.443 mg/g creatinine로 차이가 없었으나($p=0.7035$), 1일 작업 종료 후 요중 TDGA 농도(TDGA2)는 0.434 ± 0.623 mg/g creatinine, 1일 작업 한 다음날 작업전 요중 TDGA 농도(TDGA3)는 0.767 ± 1.056 mg/g creatinine으로 대조군의 요중 TDGA 농도와 차이가 있었으며 1일 작업 한 다음날 작업전 요중 TDGA 농도(TDGA3)가 가장 높았다.

각각의 채취시기에 따른 요중 TDGA 농도의 차이를 검정하기 위해 repeated measure ANOVA를 실시한 결과 요중 TDGA농도가 소변 채취시기에 따라 달라지는 것으로 나타났다(Table 3).

3. VCM 노출 수준에 따른 요중 TDGA 농도

VCM 노출 근로자들의 공기 중 VCM 평균 농도는 2.57 ± 2.75 ppm이었으며, VCM 노출 수준을 High(>5ppm), Moderate($1 \text{ ppm} \leq \leq 5 \text{ ppm}$), Low(<1 ppm)로 구분 하였을 경우 3일 휴식 후 작업 시작 전 요중 TDGA 농도(TDGA1)의 차이는 없었다($p=0.8345$).

Table 2. General characteristics of study subjects

| Characteristics | control (n=30) | VCM exposure (n=31) | p value |
|------------------------|----------------|---------------------|---------|
| Age(years) | | | |
| ≥40 | 17 (56.7%) | 15 (48.4%) | 0.047 |
| <40 | 13 (43.3%) | 16 (51.6%) | |
| Duration of Employment | | | |
| ≥15 | 7 (6.7%) | 16 (51.6%) | 0.107 |
| <15 | 23 (76.7%) | 15 (48.4%) | |
| Smoking | | | |
| yes | 4 (13.3%) | 10 (32.3%) | 0.015 |
| no | 26 (86.7%) | 21 (67.7%) | |
| Alcohol | | | |
| yes | 27 (90.0%) | 28 (90.3%) | 1.000 |
| no | 3 (10.0%) | 3 (9.7%) | |

unit, number (%)

1일 작업 종료 후 요중 TDGA 농도(TDGA2)와 1일 작업한 다음날 작업 전 요중 TDGA 농도(TDGA3)는 VCM 노출 수준에 따라 증가하는 양상으로 나타났다(Table 4).

4. 시료 채취시기별 요중 TDGA 농도와 공기 중 VCM 농도의 단순회귀분석

1일 작업 종료 후 요중 TDGA 농도(TDGA2)와 1일 작업한 다음날 작업 전 요중 TDGA 농도(TDGA3)와 공기 중 VCM 농도와의 단순회귀분석을 실시하였다.

1일 작업 종료 후 요중 TDGA 농도(TDGA2)와 공기 중 VCM 농도와의 $R^2=0.3405$, 1일 작업 한 다음날 작업 전 요중 TDGA 농도(TDGA3)와 공기 중 VCM 농도와

의 $R^2=0.4215$ 로 나타났다(Fig. 1).

고 찰

VCM 노출로 인한 근로자들의 건강장해를 예방하기 위해 산업안전보건법에서는 정기적으로 작업환경측정을 실시하도록 규정하고 있다. 그러나 작업환경측정을 통한 개인노출 평가는 개인별로 노출수준이 다르기 때문에 근무자들의 실제 노출량을 반영하지 못한다. 더욱이, VCM 발생공정은 주로 옥외에 위치하고 있어 측정 당시의 기상 상태에 따라 노출량의 변화가 많을 수 있으며 현재의 작업환경측정은 8시간 시간가중평균치로 평가하기 때문에 공정의 크리닝 작업이나 시료채취 등의 고농도에 노출되는 상황에 대해서는 평가하기가 어렵다.

Table 3. The concentrations of urinary TDGA by subject group

| Groups | n | Mean \pm SD | Range | p value [†] | p value [‡] |
|---------------|----|-------------------|-------------|----------------------|----------------------|
| Control | 30 | 0.179 \pm 0.271 | 0.024~1.491 | | |
| VCM exposure* | | | | | |
| TDGA1 | 31 | 0.218 \pm 0.443 | 0.005~2.822 | 0.7035 | 0.024 |
| TDGA2 | 31 | 0.434 \pm 0.623 | 0.030~2.588 | 0.0430 | |
| TDGA3 | 31 | 0.767 \pm 1.056 | 0.021~3.697 | 0.0051 | |

unit, mg/g creatinine

* TDGA1, concentration of urinary TDGA sampled before start of shift after 3 days off

TDGA2, concentration of urinary TDGA sampled after end of one-day shift

TDGA3, concentration of urinary TDGA sampled before start of the following-day shift after end of one-day shift

[†] T-test, control vs VCM exposure

[‡] repeated measure ANOVA

Table 4. The concentrations of urinary TDGA by airborne VCM concentrations

| | No. of samples | Mean \pm SD | Range | p value |
|-------------------|----------------|-------------------|-------------|---------|
| TDGA1* | | | | |
| High [†] | 1 | 0.080 | 0.080 | 0.8345 |
| Moderate | 11 | 0.157 \pm 0.126 | 0.018~0.428 | |
| Low | 19 | 0.261 \pm 0.626 | 0.005~2.822 | |
| TDGA2 | | | | |
| High | 6 | 1.062 \pm 1.028 | 0.186~2.588 | 0.0148 |
| Moderate | 15 | 0.334 \pm 0.374 | 0.030~1.403 | |
| Low | 10 | 0.208 \pm 0.393 | 0.030~1.309 | |
| TDGA3 | | | | |
| High | 6 | 2.094 \pm 1.379 | 0.243~3.697 | 0.0005 |
| Moderate | 15 | 0.597 \pm 0.819 | 0.021~3.261 | |
| Low | 10 | 0.225 \pm 0.267 | 0.302~0.914 | |

unit, mg/g creatinine

* TDGA1, concentration of urinary TDGA sampled before start of shift after 3 days off;

TDGA2, concentration of urinary TDGA sampled after end of one-day shift

TDGA3, concentration of urinary TDGA sampled before start of the following-day shift after end of one-day shift

[†] High: VCM>5 ppm, Moderate: 1 ppm \leq VCM \leq 5 ppm, Low: VCM<1 ppm)

결과로 제시하지는 않았지만 본 연구에서도 공기 중 VCM 농도를 밤 근무조와 아침 근무조에서 총 2회 측정 한 결과 밤 근무조는 1.21 ± 1.84 ppm, 아침 근무조는 2.57 ± 2.75 ppm으로 밤 근무조와 아침 근무조의 노출 농도에 차이가 있으며($p=0.025$) 같은 근무조에서도 노출 변이가 큰 것을 확인하였다. 따라서 정확한 VCM의 노출량을 평가하기 위해서는 생물학적 모니터링을 통한 평가가 필요하다.

요중 TDGA 분석에서 요중 TDGA를 직접 분석하는 것은 시료의 안정성이나 감도에 문제가 발생한다. 따라서 TDGA를 분자량이 크고 휘발성이 있는 물질로 유도체화시켜 GC/FID, GC/FPD 또는 GC/MSD로 분석하여야 한다. 최근에는 Dlaskova 등(2003)이 자동전압전류분석기(Voltammetry)로 분석하는 방법을 제시하였다. 본 연구의 요중 TDGA 분석은 Hong 등(1999)과 Wormhoudt 등(1997)이 이용한 메틸화 반응을 사용하였다. 그러나, 메틸화에 사용하는 디아조메탄은 합성하여 사용해야 하는 단점이 있으며 ACGIH(2005)에서는 사람에게서 발암가능성 물질(A2)로 규정하고 있다. 본 연구에서는 발암성이 없고 메틸화 반응에 사용하는 현재 시판되고 있는 trimethylsilyl diazomethane(2.0M in diethyl ether)를 사용하였으며 유도체화 반응을 확인하기 위해 GC/MSD로 확인한 결과 메틸화된 TDGA의 경우 mass spectra에서 $M+178$ 과 base peak 146이 나타나 기존 연구의 결과(Hong 등, 1999; Muller 등, 1979; Wormhoudt 등, 1997)와 동일하게 나타났다. 요중 TDGA의 정량 시 표준물질을 소변으로 만들어 시료와 똑같은 과정으로 전처리하여 정량하여 추출율은 제시

하지 않았으며 본 연구에서 황산 및 황산나트륨(Na_2SO_4) 첨가 후 에틸아세테이트로 추출하였을 때 평균 추출율이 $62.9 \pm 4.6\%$ (4 ug/ml, $n=5$) 이었다.

요중 TDGA 배설은 정상인에게서도 볼 수 있는데 기인은 아직 밝혀지지 않았다. 정상인의 요중 TDGA 농도는 0.8 ± 0.2 ug/ml(Hofmann 등, 1991), 0.83 ± 0.56 ug/ml(Chen 등, 1983) 그리고 $0.5 \sim 0.7$ ug/ml(Muller 등, 1978) 범위였다. 본 연구에서는 대조군의 요중 TDGA의 농도는 0.4 ± 0.5 ug/ml였으며 VCM 노출 근로자들의 3일 휴식 후 작업 시작 전 요중 TDGA의 농도(TDGA1)는 0.4 ± 0.6 ug/ml로 대조군과 차이가 없었으며 Muller 등(1978)의 대조군과 유사하였다. 이러한 결과는 VCM에 노출된 3일 후에는 체내에서 대사되어 완전히 소변으로 배설된다고 설명할 수 있다.

VCM의 주요 대사물질인 요중 TDGA로 VCM의 실제 흡수되는 노출량을 평가하기 위해 VCM과 요중 TDGA와의 관련성에 관한 연구가 진행되어 왔다. 과거에는 용량반응 관계보다는 요중 TDGA 검출에 대한 연구가 주로 이루어 졌으며(Lauwerys와 Hoet, 1993; Muller 등, 1976, 1979; Samcova 등, 1999), VCM 노출과 요중 TDGA와의 관련성에 대한 연구 일부 이루어 졌으나(Chen 등, 1983; Draminski와 Trojanowska, 1981) 연구 설계에 대한 정보가 부족하였다.

Heger 등(1982)등은 PVC 생산근로자들 15명을 대상으로 12시간동안 측정한 공기 중 VCM 시간가중치와 작업 종료 후 요중 TDGA 농도와의 상관성이 있었다고 보고하였으며 최근 Chen 등(2001)이 연구한 결과에서는 5ppm이상의 농도에서 노출되는 근로자들의 요중

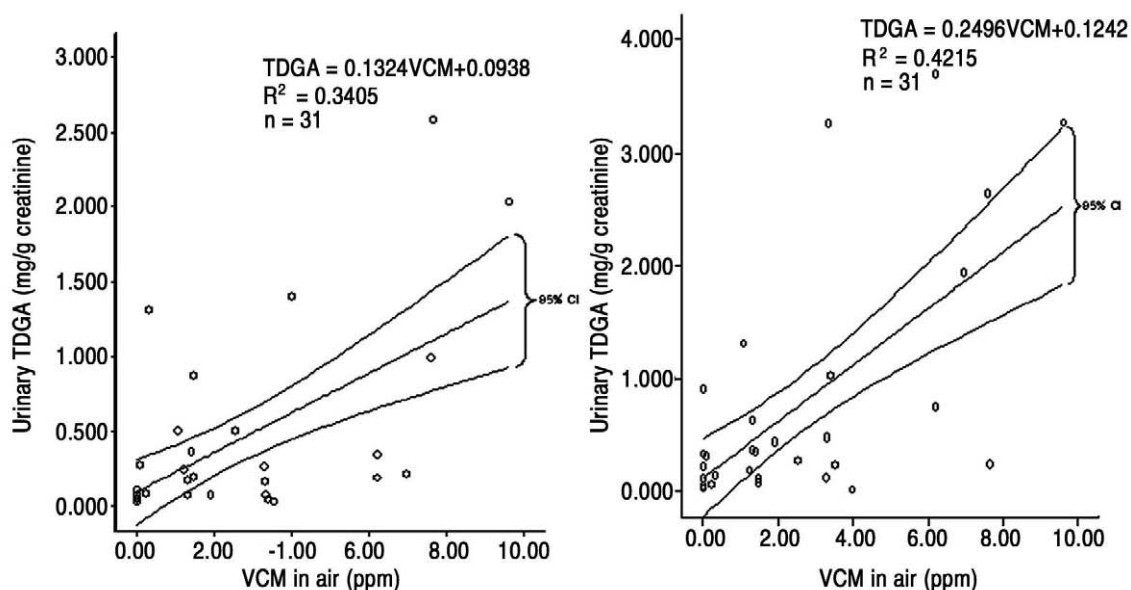


Fig. 1. VCM in air concentration of urinary TDGA sampled (A) end of one-day shift (B) before start of the following-day shift after end of one-day shift.

TDGA 농도가 작업 후보다 다음 날 작업 전이 높았으며 공기 중 VCM과의 관련성도 높다고($R^2=0.65$) 제시하였다. 그러나 이 연구에서는 요중 TDGA의 검출률이 낮아(16개 중 7개 LOD이하) 5ppm이하의 수준에 노출되는 근로자들의 요중 TDGA 농도는 신뢰도가 떨어진다고 하였다.

본 연구에서는 소변 시료채취시기에 따른 요중 TDGA 농도 변화를 알아본 결과 3일 휴식 후 작업 시작 전 요중 TDGA 농도(TDGA1), 1일 작업 종료 후 요중 TDGA 농도(TDGA2) 및 1일 작업 한 다음날 작업 전 요중 TDGA 농도(TDGA3)가 순차적으로 증가하는 경향을 보였다($p=0.024$).

동물실험에서 VCM의 경구 또는 호흡기 노출 시 요중 TDGA의 제 1상(initial phase) 배설 반감기를 약 5시간 이라고 제시하고 있으나 제 2상(secondary phase) 배설 반감기는 변이가 커서 산출하기 어렵다고 하였다(Watanabe 등, 1976a, 1976b, 1978). 따라서 요중 TDGA의 배설 반감기를 제2상 배설시간을 고려하면 5시간 이상으로 산출할 수 있으며 본 연구 결과에서 1일 작업 종료 후보다 1일 작업 한 다음날 작업 전 요중 TDGA 농도가 증가한 경향을 나타낸 것으로 사료된다.

공기 중 VCM 농도와 요중 TDGA와의 단순회귀분석에서는 1일 작업 종료 후 요중 TDGA 농도보다 1일 작업 한 다음날 작업 전 요중 TDGA 농도(TDGA3)와의 관련성이 좋았으며($R^2=0.4215$, $TDGA=0.2496 \text{ VCM}+0.1242$) 이러한 결과는 Chen 등(2001)의 연구와 유사한 결과이다. 따라서 첫 근무 1일 작업한 다음날 작업 전 요중 TDGA 농도(TDGA3)는 전날 근무하는 동안 VCM 노출량을 반영한다 할 수 있다.

본 연구에서 요중 TDGA 농도와 흡연량, 음주량 및 체질량지수와 관련성은 없었다. Draminski와 Trojanowska(1981)의 연구에서는 음주량이 증가함에 따라 요중 TDGA 농도가 증가한다고 보고하였으나 본 연구에서는 VCM 노출 근로자들에 대한 음주여부의 설문에서 90.3%가 평상시 음주를 하고 있는 것으로 조사되었다. 따라서 음주량과 요중 TDGA 농도와의 관련성에 대한 연구는 음주량을 구분하여 연구가 진행될 필요가 있다.

결 론

목적: 본 연구는 염화비닐 및 폴리염화비닐수지 제조공장의 VCM 노출 근로자들을 대상으로 소변 시료채취시기에 따른 요중 TDGA 농도의 변화를 알아보고자 하였다.

방법: VCM 및 PVC 제조공장 남성 근로자 31명을

대상으로 공기 중 VCM 개인노출평가를 실시하였으며 소변 내 TDGA 배설 양상을 알아보기 위해 3일 휴식 후 첫 작업 시작 전(TDGA1), 1일 작업종료 후(TDGA2), 1일 작업 한 다음날 작업 전(TDGA3) 소변을 채취하였다. VCM에 노출되지 않는 대조군 30명에 대해 작업종료 후 소변을 채취하였다. 공기 중 VCM의 측정 및 분석은 NIOSH 공정시험법 No. 1007에 따라 실시하였다. 요중 TDGA 분석을 위하여 소변을 trimethylsilyldiazomethane(2.0 M in diethyl ether)으로 메틸화 반응하여 가스크로마토그래피/펄스불꽃광도검출기로 분석하였다.

결과: VCM 노출 후 요중 TDGA가 배설되어 감소하는 시기를 조사하기 위해 대조군과 VCM 노출 근로자들의 3일 휴식 후 작업 시작 전 요중 TDGA 농도(TDGA1)를 비교한 결과 각각 $0.179 \pm 0.271 \text{ mg/g creatinine}$, $0.218 \pm 0.443 \text{ mg/g creatinine}$ 으로 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

1일 작업 종료 후 요중 TDGA 농도(TDGA2)는 $0.434 \pm 0.623 \text{ mg/g creatinine}$, 1일 작업 한 다음날 작업전 요중 TDGA 농도(TDGA3)는 $0.767 \pm 1.056 \text{ mg/g creatinine}$ 으로 순차적으로 증가하였다.

하루 노출량을 평가하기 위해 공기 중 VCM 농도와 요중 TDGA와의 단순회귀분석 결과 1일 작업한 다음날 작업 전 요중 TDGA 농도(TDGA3)와 공기 중 VCM 농도와의 관련성은 $R^2=0.4215$ 로 1일 작업종료 후 요중 TDGA 농도(TDGA2)보다 높았다.

결론: VCM 노출 후 3일이 경과하면 대조군의 요중 TDGA 농도 수준으로 감소하여 요중 TDGA의 배설 반감기가 3일 이내인 것으로 판단된다. 또한, 하루 근무하고 그 다음날 작업 전에 채취한 요중 TDGA 농도(TDGA3)가 전날 근무시의 VCM 노출량과 상관성이 가장 높아 하루 동안의 VCM 노출을 평가하기 위한 유용한 생물학적 지표로 사용할 수 있을 것으로 판단된다.

참고문헌

- American Conference of Governmental Industrial Hygienists(ACGIH). Threshold limit values and biological exposure indices. ACGIH, Cincinnati, Ohio, 2005
- Block JB. Angiosarcoma of the liver following vinyl chloride exposure. J Am Med Assoc 1974;229:53-4
- Bolt HM. Vinyl chloride-A classical industrial toxicant of new interest. Crit Rev Toxicol 2005;35:307-23
- Chen ZY, Gu XR, Cui MZ, Zhu XX. Sensitive flame-photometric-detector analysis of thiodiglycolic acid in urine as a biological monitor of vinyl chloride. Int Arch Occup Environ Health 1983;52(3):281-84
- Cheng TJ, Huang YF, Ma YC. Urinary thiodiglycolic acid lev-

- els for vinyl chloride monomer-exposed polyvinyl chloride workers. *J Occup Environ Med* 2001;43(11):934-8
- Creech JS, Johnson MN. Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J Occup Med* 1974;16:150-1
- Dlaskova Z, Navratil T, Heyrovsky M, Pelclova D, Novotny L. Voltammetric determination of thiodiglycolic acid in urine. *Anal Bioanal Chem* 2003;375(1):164-8
- Draminski W, Trojanowska B. Chromatographic determination of thiodiglycolic acid - a metabolite of vinyl chloride. *Arch Toxicol* 1981; 48(4) : 289-92
- Heger M, Muller G, Norpoth K. Investigations on the correlation between vinyl chloride (VCM)-uptake and excretion of its metabolites by 15 VCM-exposed workers. II. Measurements of the urinary excretion of the vcm-metabolite thiodiglycolic acid. *Int Arch Occup Environ Health* 1982;50(2):187-96
- Hofmann U, Eichelbaum M, Seefried S, Meese CO. Identification of thiodiglycolic acid, thiodiglycolic acid sulfoxide, and (3-carboxymethylthio)lactic acid as major human biotransformation products of S-carboxymethyl-L-cysteine. *Drug Metab Dispos* 1991;19(1):222-6
- Hong JY, Kim CN, Jung JH, Chang JH, Roh J. Pretreatment method of urinary thiodiglycolic acid as metabolite of vinyl chloride. *Korean Ind Hyg Assoc J* 1999;9(1):23-40(Korean)
- International Agency for Research on Cancer. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum* 1987;7:373-376
- Lauwerys RR, Hoet P. Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring. 2nd ed. Boca Raton, Lewis Publishers, 1993
- Lee FJ, Harry DS. Angiosarcoma of vinyl chloride in a vinyl chloride worker. *Lancet* 1974;1:1316-18
- Lingg RD, Kaylor WH, Pyle SM, Tardiff RG. Thiodiglycolic acid: a major metabolite of bis(2-chloroethyl)ether. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;47(1):23-34
- Maltoni C, Lefemine C, Chieco P, Carretti D. Vinyl chloride carcinogenesis. Current results and perspectives. *Med Lav* 1974;65(11-12):421-44.
- Muller G, Norpoth K, Eckard R. Identification of two urine metabolites of vinyl chloride by GC-MS-investigations. *Int Arch Occup Environ Health* 1976;38:69-75
- Muller G, Norpoth K, Kusters E. Determination of thiodiglycolic acid in urine specimens of vinyl chloride exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1978;41:199-205.
- Muller G, Norpoth K, Wickramasinghe RH. An analytical method using GC-MS for the quantitative determination of urinary thiodiglycolic acid. *Int Arch Occup Environ Health* 1979;44:185-191.
- NIOSH. NIOSH manual of analytical method 3rd ed. Method No. 1007. Cincinnati, OH, DHHS(NIOSH), 1994
- NIOSH. A NIOSH Technical Report: Guidelines for air sampling and analytical method development and evaluation. Cincinnati, OH, DHHS(NIOSH), 1995
- Occupational safety and Health Administration(OSHA). Code of federal regulations. part 1910, 1017, 1990
- Park YJ, Lee SH, Kim CN, Won JU, Roh J. The effect of temperature on the breakthrough of charcoal tube during vinyl chloride monomer sampling. *Korean Ind Hyg Assoc J* 1998;8(1):115-123(Korean)
- Samcova E, Kvasnicova V, Urban J, Jelinek I, Coufal P. Determination of thiodiglycolic acid in urine by capillary electrophoresis. *J Chromatogr A* 1999;847:135-9
- Watanabe PG, Gehring PJ. Dose-dependent fate of vinyl chloride and its possible relationship to oncogenicity in rats. *Environ Health Perspect* 1976a;17:145-52
- Watanabe PG, McGowan GR, Madrid EO. Fate of [14C] vinyl chloride following inhalation exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976b;37:49-59
- Watanabe PG, Zempel JA, Gehring PJ. Comparison of the fate of vinyl chloride following single and repeated exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978;44:391-9
- Wormhoudt LW, Commandeur JN, Ploemen JH, Abdoelgafoer RS, Makansi A, Van Bladeren PJ, Vermeulen NP. Urinary thiodiacetic acid. A selective biomarker for the cytochrome P450-catalyzed oxidation of 1,2-dibromoethane in the rat. *Drug Metab Dispos* 1997;25(4):508-15.